

Genome-wide Association Study in a High-Risk Isolate for Multiple Sclerosis Reveals Associated Variants in *STAT3* Gene

Eveliina Jakkula^{1,2,3,*}, Virpi Leppä^{1,2,4,*}, Anna-Maija Sulonen^{1,2}, Teppo Varilo^{1,2,5}, Suvi Kallio^{1,2}, Anu Kemppinen^{1,2}, Shaun Purcell^{3,6}, Keijo Koivisto⁷, Pentti Tienari⁸, Marja-Liisa Sumelahti⁹, Irina Elovaara¹⁰, Tuula Pirttilä¹¹, Mauri Reunanen¹², Arpo Aromaa¹³, Annette Bang Oturai¹⁴, Helle Bach Søndergaard¹⁴, Hanne F. Harbo¹⁵, Inger-Lise Mero^{15,16}, Stacey B. Gabriel³, Daniel B. Mirel³, Stephen L. Hauser¹⁷, Ludwig Kappos¹⁸, Chris Polman¹⁹, Philip L. De Jager^{3,20}, David A. Hafler^{21,22}, Mark J. Daly^{3,6}, Aarno Palotie^{1,3,23}, Janna Saarela^{1,2}, Leena Peltonen^{1,2,3,5,23}

Am J Hum Genet, julkaistu verkossa 11.2.2010

Uusi multippeliskleroosialttiuteen liittyvä geeni tunnistettu

STAT3-geenissä sijaitseva DNA-muutos näyttäisi vaikuttavan MS-tautialttiuteen. Kyseinen geeni on jo aikaisemmin liitetty eräisiin muihin autoimmuunisairauksiin, joten yhteys multippeliskleroosiin korostaa entisestään sekä geenin merkitystä immunologisten sairauksien synnyssä että MS-taudin autoimmuunistausta.

MS-tauti on krooninen tulehduksellinen sairaus, jonka etiologiaan vaikuttavat sekä geneettiset että ympäristötekijät. Sairauden perinnöllisyyteen oletetaan liittyvän niin yleisiä kuin harvinaisia riskialleeleja. HLA-alueen on jo pitkään tiedetty liittyvän MS-tautialttiuteen, mutta hiljattain tehdyissä koko perimän katta-

vissa assosiaatioanalyysissä on tunnistettu useita uusia MS-tautiin liittyviä yleisiä geenivariantteja. Niiden vaikutus taudin riskiin on kuitenkin suhteellisen pieni.

Tietyillä Suomen väestöalueilla, kuten Etelä-Pohjanmaalla, MS-taudin esiintyvyys on poikkeuksellisen korkea verrattuna taudin maailmanlaajuiseen esiintyvyyteen. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli paikantaa MS-taudille altistavia geenivariantteja HLA-alueen ulkopuolelta hyödyntämällä ainutlaatuisia suomalaisia perhe- ja väestöaineistoja. Aluksi tutkimuksessa analysoitiin perimän laajuisilla SNP-siruilla 68 eteläpohjalaista MS-potilasta, joiden suvussa esiintyy kyseistä tautia, ja 136

¹Helsingin yliopisto, Suomen molekyyli lääketieteen instituutti (FIMM), Biomedicum Helsinki; ²Terveyden ja hyvinvoinnin yksikkö, kansantautien genetiikan yksikkö, Helsinki; ³Program in Medical and Population Genetics and Genetic Analysis Platform, The Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, USA; ⁴Helsingin yliopisto, biolääketieteellinen tutkijakoulu, Biomedicum Helsinki; ⁵Helsingin yliopisto, Haartman-instituutti, lääketieteellisen genetiikan osasto; ⁶Center for Human Genetic Research, Massachusetts General Hospital, Boston, USA; ⁷Seinäjoen keskussairaala, neurologian klinikka; ⁸HYKS, neurologian klinikka ja Helsingin yliopisto, molekyylineurologian tutkimusohjelma, Biomedicum Helsinki; ⁹Tampereen yliopisto, lääketieteen laitos, neurologia; ¹⁰TAYS, Neurologian klinikka; ¹¹KYS, neurologian klinikka, ¹²OYS, neurologian klinikka, ¹³Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, väestön terveys, toimintakyky ja hyvinvointi -osasto, Helsinki, ¹⁴Danish Multiple Sclerosis Research Center, Copenhagen

University Hospital, Denmark; ¹⁵Department of Neurology, Oslo University Hospital, Ullevål and University of Oslo, Norway; ¹⁶Institute of Immunology, Oslo University Hospital, Norway; ¹⁷Department of Neurology, University of California at San Francisco, USA; ¹⁸Departments of Neurology, Neuroradiology and Biomedicine, University Hospital Basel, University of Basel, Switzerland; ¹⁹Department of Neurology, Vrije Universiteit Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands; ²⁰Program in Translational NeuroPsychiatric Genomics, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, USA; ²¹Division of Molecular Immunology, Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, USA; ²²Department of Neurology, Yale School of Medicine, New Haven, USA; ²³Wellcome Trust Sanger Institute, Hinxton, Cambridge, UK

*Tekijöillä samanarvoinen osuus työhön.

tervettä eteläpohjalaista verrokkia. Tämän jälkeen korostuneita geenipaikkoja analysoitiin kahdessa muussa suomalaisessa tapausverrokkiaineistossa (yhteensä 711 tapausta ja 1 029 verrokkia). Vahvimmat löydökset varmennettiin laajassa kansainvälisessä tapausverrokkiaineistossa (3 859 tapausta ja 9 110 verrokkia).

Tuloksista ilmeni, että yhden emäksen polymorfismi (SNP) *STAT3*-geenissä on vahvasti yhteydessä MS-tautiin. Havainto on merkittävä, sillä kyseisen geenin polymorfioiden on jo aiemmin osoitettu liittyvän mm. alttiuteen

sairastua Crohnin tautiin ja kyseisen geenin tiedetään osallistuvan immuunijärjestelmän Th17-solujen toiminnan säätelyyn. Nyt havaittu yhteys multippeliskleroosiin korostaa entisestään *STAT3*-geenin roolia autoimmuunisairauksien synnyssä.

Tulokset auttavat ymmärtämään paremmin MS-taudin syntymekanismia. Lisäksi tutkimus osoittaa, kuinka erityisväestöjen sukuaineistoja hyödyntämällä voidaan paikantaa monitekijäisten sairauksien alttiusvariantteja. Löydös avaa tien jatkotutkimuksille kyseisen geenin roolista MS-tautialttiudessa. ■